UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 185

Contribution à l'Exploration fonctionnelle de la Glande thyroïde

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 29 Juillet 1953

PAR

Bernard CHOTARD

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à COURPIGNAC (Char.-Maritime), le 14 Janvier 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*

BROUSTET, Professeur ..... *Juges.*

LÉGER, Maître de conférences Agrégé ..... *Juges.*

LAVIGNOLLE, Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 185

Contribution à l'Exploration fonctionnelle de la Glande thyroïde

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 29 Juillet 1953

PAR

Bernard CHOTARD

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à COURPIGNAC (Chte-Maritime), le 14 Janvier 1926

Examinateurs de la Thèse

MM: SARIC, Professeur ..... *Président.*

BROUSTET, Professeur..... *Juges.*

LÉGER, Maître de Conférences Agrégé ..... *Juges.*

LAVIGNOLLE, Agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES. LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	Pathologie générale et expérimentale	SARIC.
id.	BROUSTET.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
id.	MASSÉ.	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie	DUFOUR.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Chimie	MESNARD	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Matière médicale	GOLSE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie	VITTE.	Thérapeutique	N.
Physiologie	FABRE.		
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	id.	QUILICHINI.
Anatomie pathologique	LÉGER.	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Anatomie	RIGAUD.	Biochimie médicale	NEUZIL.
		Pathologie expérimentale	FAURE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Médecine générale	DUBARRY.	Obstétrique	CHASTRUSSE.
id.	F.-J. TRAISSAC.	id.	FAUGÈRE.
id.	BERGOUIGNAN.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	LENG-LÉVY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	LAVIGNOLLE.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	MORETTI.	Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	LAUMONIER.	Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
id.	VILLAR.	Odonto-stomatologie	BENOIT
id.	TINGAUD.	Urologie	LANGE.
d.	DEPAULIS.		

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique)

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.	Anatomie	CABANIÉ
Accouchements	CHASTRUSSE.	Cryptogamie	LAUBIE.
Puériculture	VERGER.	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
id.	PÉRY.	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie analytique	BABIN.
id.	COUSTOU.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Obstétricie Sociale	MAHON		

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FEMME

En gage de mon amour.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN RIVIÈRE

Assistant au Laboratoire

de Pathologie Générale et Expérimentale

Il nous a inspiré ce travail et n'a cessé de nous guider dans sa réalisation. Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre admiration.

A Monsieur le Médecin Général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance
Officier d'Académie

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAVIGNOLLE

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉGER

Maître de Conférences agrégé

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUSTET

Professeur de Clinique médicale

Médecin des Hôpitaux

Officier de l'Instruction publique

Hommages respectueux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale

Médecin des Hôpitaux

Que nous remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse. Nous le prions de trouver ici notre témoignage de reconnaissance et de profond respect.

INTRODUCTION

Le problème de l'exploration fonctionnelle de la thyroïde est un des plus anciens de l'Hormonologie. Sa solution aurait deux grandes répercussions : l'une intéresserait considérablement les cliniciens, car elle permettrait la discrimination, si difficile à l'heure actuelle, des vraies et des fausses hyperthyroïdies ; l'autre concernerait surtout les biologistes qui discutent depuis longtemps sur la nature de la sécrétion thyroïdienne, et celle de l'hormone thyroïdienne circulante (1).

Malheureusement, le problème est d'une extrême complexité, ce qui tient sans doute au fait que malgré ses progrès modernes, l'Endocrinologie est encore à l'état embryonnaire.

De multiples travaux ont été consacrés à la sécrétion thyroïdienne, et sa forme circulante dans le sang. Nous n'avons pas la prétention de donner un résumé de ces travaux. Nous voudrions simplement signaler un fait qui paraît bien établi, à savoir que selon toute vraisemblance (1-2), l'hormone thyroïdienne circulante est la thyroxine, soit à l'état combiné aux protéines, soit sous forme de thyroxine pure. C'est cette notion qui est à la base de notre travail.

Nous diviserons celui-ci de la manière suivante :

I. — *Dosage biologique de l'activité thyroïdienne.*

A. — Tests basés sur la métamorphose des amphibiens.

B. — Tests variés.

1. Diminution de la sensibilité aux substances toxiques ;

2. Diminution de la résistance à l'anoxie ;
3. Diminution du poids de l'animal sous l'influence de la thyroxine ;
4. Augmentation du métabolisme basal chez l'animal :

   a) chez le Rat,
   b) chez la Souris,
   c) chez le Cobaye,
   d) chez le Chien.

5. Reprise et maintien de la croissance chez l'animal thyroïdectomisé :

   a) Rats,
   b) Chèvres,
   c) Oiseaux.

6. Restauration du poids de la surrénale.
7. Action sur le plumage.

C. — Antagonisme thyroxine-antithyroïdiens.

1. Diminution du poids de la thyroïde sous l'influence de la thyroxine + thiouracil chez le rat et chez le poussin ;
2. Etude des modifications histologiques de la thyroïde ;
3. Etude des modifications histologiques de la pituitaire.

II. — *Tests appliqués au malade lui-même.*

A. — Tests métaboliques.

1. Tests basés sur les modifications des échanges gazeux :

   a) le métabolisme basal,
   b) test du métabolisme de l'effort,
   c) test à la thyroxine,
   d) épreuve de l'apnée volontaire (test de Bartlett),
   e) recherche de l'action dynamique spécifique des aliments.

2. Tests basés sur les modifications des échanges nutritifs :

   a) métabolisme glucidique,
   b) métabolisme protidique,
   c) métabolisme lipidique.

B. — Tests physiques et chimiques.

1. Tests pharmacodynamiques ;
2. Tests divers ;
3. Exploration du métabolisme iodé :

   a) étude de l'iodurie,
   b) étude de l'iode radio-actif,
   c) étude de l'iodémie.

III. — *Recherches personnelles.*

CHAPITRE PREMIER

DOSAGE BIOLOGIQUE DE L'ACTIVITÉ THYROIDIENNE

A) TESTS BASÉS SUR LA MÉTAMORPHOSE DES AMPHIBIENS

Les modifications apportées à la métamorphose des amphibiens par l'adjonction à leur régime de corps thyroïde ou de poudre de corps thyroïde sont de constatation ancienne. On considère généralement que les travaux de GUDERNATSCH (3) en 1912, marquent le début d'une ère de recherches particulièrement fructueuses en ce domaine. Il est juste cependant de rappeler que les premières constatations expérimentales de cet ordre sont encore antérieures : le mérite en revient à NERKING (4) qui, dès 1905, entreprit une expérimentation relative aux modifications de la métamorphose de têtards sous l'influence d'une alimentation à base de fragments de thyroïde.

Parmi les nombreux auteurs qui se préoccupèrent de cette question, citons quelques-uns des principaux : GRAHAM (5), ROGOFF et MARINE (6), ABDERHALDEN et SCHIFFMANN (7), B.-M. et E.-V. ZAVADOWZKI (8), GADDUM (9), CHAMPY et RADU (10), PENDE (11), WOKES (12), REINEKE et ses collaborateurs de 1943 à 1945, DEANESLEY et PARKES (13), WELTI et ROTH (14).

Le principe de ces tests consiste donc à provoquer la métamorphose des amphibiens par une administration de thyroïde.

I. — Choix des animaux

Les animaux le plus souvent utilisés sont les axolotls, les têtards de *Rana temporaria* et ceux d'*Alytes obstetricans*. L'axolotl « est le matériel de choix pour ce genre d'expériences en ce que l'on peut se le procurer toute l'année et qu'il évite l'inconvénient du changement de matériel si l'on ne veut pas discontinuer les travaux », écrit Roth (14) en 1946. Mais encore faut-il savoir choisir avec discernement les animaux d'expériences car s'ils sont trop vieux, l'administration de thyroïde ne fera qu'accélérer la métamorphose naturelle au lieu de la provoquer. Et si, pour éviter ce facteur d'erreur, on les choisit au contraire « trop jeunes, ils offrent alors des résistances inégales à la provocation de la métamorphose » (15).

Les têtards de *Rana temporia* présentent sur l'axolotl l'avantage d'être beaucoup plus répandus et, partant, plus aisés à se procurer. De plus, les grenouilles de cette espèce se reproduisent facilement en laboratoire, ce qui permet au cours des expérimentations d'utiliser des « têtards d'une même ponte, choisis de même longueur, et aussi semblables que possible » (Roth) (14).

On ne peut malheureusement en disposer toute l'année.

Quant aux têtards d'*Alytes obstetricans*, ils n'ont guère qu'un avantage : celui d'être deux fois plus gros que les têtards de *Rana temporaria*. Les adultes, qui sont difficiles à capturer, ne se reproduisent pas en laboratoire ; ceci oblige, au moment de leur répartition en lots d'expérience, à se baser sur le seul critère d'une similitude plus ou moins précise.

II. — Interprétation des résultats

a) *Axolotl.*

Il semble donc bien que l'animal le plus intéressant à utiliser soit l'axolotl si l'on considère que point n'est besoin de tenir compte du stade de croissance des animaux. En effet, l'axolotl, qui est la forme larvaire d'une salamandre mexicaine, ne subit pas sous nos climats de métamorphose spontanée. Celle-ci ne se produit que sous l'influence de certains facteurs bien déterminés par de nombreux auteurs : traitement à base de thyroïde, d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine (8-15), modification de la température (16)...

Les processus de métamorphose de l'axolotl sont, depuis la description de B.-M. et E.-V. Zavadowski (8) catalogués de façon bien précise. La détermination du test se fait par la mesure du temps qui sépare le début de la métamorphose du début du traitement à base de thyroïde (temps de latence).

b) *Tétards.*

Ici, l'interprétation est basée non plus sur la détermination du « temps de latence », mais sur la rapidité avec laquelle s'effectue la métamorphose des tétards en expérimentation, par rapport à celle d'animaux témoins. Plus intéressante encore est la méthode de Roth qui consiste à déterminer ce que l'auteur appelle le « coefficient somato-catapodique », terme qui désigne tout simplement le rapport entre les dimensions du tronc d'une part, et celles des membres postérieurs d'autre part.

Contrairement à ce que nous avons dit pour les axolotls, il est indispensable pour les tétards de noter soigneusement — et ceci grâce à la gradation de Kollmann (17) — à quel stade de développement en sont les animaux lors de la mise en train des expériences, sous peine là encore de fausser les résultats par la seule accélération d'une métamorphose naturelle.

B) TESTS VARIÉS

1. — Diminution de la sensibilité aux substances toxiques

L'étude de la diminution de la sensibilité aux substances toxiques est incontestablement la première en date d'une longue série de recherches destinées à tester l'activité des préparations thyroïdiennes. Elle n'a plus guère à l'heure actuelle qu'un intérêt historique, étant pratiquement abandonnée de tous.

Ce test est basé sur l'observation de Reid Hunt (18) qui, en 1905, remarqua que l'administration de thyroïde à des souris augmentait leur résistance à l'intoxication par l'acétonitrile (*). Partant de cette observation, Hunt et Seidell (19) mirent au point, dès 1909, leur méthode destinée à l'essai des préparations thyroïdiennes. Cette méthode, unanimement admise au début, fut bientôt améliorée par Haffner et Komiyama (20). Cependant, Gaddum et Hetherington (21), poursuivant leurs recherches sur le test de Hunt, en vinrent à la conclusion que cette épreuve était dénuée de valeur, tant ils avaient observé de variations dans les réponses des souris à l'intoxication par l'acétonitrile. De son côté, Wokes (22) tire de ses travaux une conclusion identique quant à la valeur du test.

En 1949, Laland et Stoa reprennent le problème et concluent en accordant une valeur relative à la méthode de Hunt. Leurs travaux ne paraissent pas suffisamment démonstratifs pour abandonner les conclusions des auteurs précédents.

(*) L'unité acéto-nitrile est la plus petite quantité de la préparation suffisante pour accroître de 100% la résistance de la souris dans des conditions expérimentales bien déterminées.

2. — Diminution de la résistance a l'anoxie

En 1920, Duran (24) remarqua que les animaux traités à la thyroxine montraient une très nette augmentation de susceptibilité à l'anoxie.

De semblables faits furent démontrés par Rydin (25) en 1928, puis par toute une série d'auteurs : Campbell (26) en 1938, Leblond (27) en 1944, Smith, Evans et Parkes (28) en 1947, Hutcheon (29) en 1948 et en 1950 par Burn, Finney et Goodwin (30), Basil, Somers et Woollett (31-32-17). Ces derniers auteurs pensent que « la précision de la méthode laisse à désirer, bien qu'il soit relativement facile de la réaliser ».

3. — Diminution du poids de l'animal sous l'influence de la thyroxine

Dès 1920, Cameron et Carmichael (33) et, par la suite, Haffner et Komiyama (20), Kreitmair (34), Morch (35), Gaddum (9), Rotter et Mecz (36), Wokes (12), Hutcheon (29), étudièrent les effets de l'administration de thyroïde sur les animaux de laboratoire : souris, rats, cobayes.

Koger, Hurst et Turner (37) trouvèrent que sous l'influence de la thyroxine, des souris femelles gagnent du poids plus vite que les animaux témoins. Gaddum, par contre, fait état d'une rigoureuse spécificité de ce test et souligne l'existence chez le rat adulte d'un certain parallélisme entre l'augmentation du métabolisme basal et la perte du poids.

Selon Kreitmair et Rotter, il y a une telle variation dans la réponse du cobaye à une dose déterminée qu'il faudrait disposer d'une très grande quantité d'animaux pour obtenir un résultat seulement approximatif. Wokes formule la même conclusion après avoir étudié ce test chez la souris. Hutcheon enfin s'attache à démontrer l'existence d'une perte de poids importante et précoce chez le rat albinos de 250 grammes soumis à la thyroxine, mais ajoute que « le problème mérite d'autres investigations ».

4. — Augmentation du métabolisme basal chez l'animal

Nous ne parlerons dans ce chapitre que de l'étude du métabolisme basal chez différents animaux, nous réservant de revenir ultérieurement sur le métabolisme basal de l'Homme.

Partant de la constatation que les préparations à base de thyroïde produisaient en général une accélération notable des échanges gazeux et, partant, une augmentation du métabolisme basal, de nombreux chercheurs se sont penchés sur ce problème. Ils ont mesuré le métabolisme basal de plusieurs espèces d'animaux et ont voulu tester l'activité thyroïdienne de préparations administrées à ces animaux par les modifications du taux de leur métabolisme.

a) *Rat.*

Il semble que le rat ait été le premier animal utilisé dans ces expériences. Hildebrandt (38) mesure le métabolisme basal des rats au moyen d'une méthode en circuit fermé. Après avoir obtenu un équilibre physiologique chez ses animaux, équilibre déterminé par des mesures du métabolisme donnant des réponses constantes, il leur injecte par voie intraveineuse une solution de thyroxine. Il arrive ainsi à conclure qu'avec une injection intraveineuse correspondant à 1,3 mgr. de thyroxine par kilo de poids corporel, il obtient une élévation du métabolisme basal, élévation déterminée qui permettrait de mesurer l'activité thyroïdienne des substances essayées. Quelques années plus tard, Arnoldi (39) reprit cette méthode, mais il détermine le métabolisme basal par une méthode en circuit ouvert. Les résultats obtenus sont très irréguliers. Citons encore Abderhalden et Wertheimer (40), Haffner (41). Ce dernier a bien obtenu sur chaque rat en particulier des modifications pratiquement invariables du métabolisme basal pour des doses définies de thyroxine allant de 0,5 à 5 mgr. par kilo de poids corporel, mais il est obligé de

reconnaître que leur sensibilité varie tellement qu'il est impossible d'utiliser ces animaux et cette méthode pour l'essai des préparations thyroïdiennes.

GADDUM (9) reprit ces travaux. Il utilise le lapin qu'il abandonne bientôt parce que donnant des réponses par trop variables. Il choisit alors le rat adulte et uniquement le rat mâle, pensant que la découverte de SCHOEHEN sur la plus grande sensibilité à la thyroxine de la souris mâle, s'appliquerait également au rat. Il utilise des animaux provenant d'un même lot, pesant un poids moyen de 250 grammes, et soumis à un régime synthétique standard.

Malgré toutes ces précautions, les résultats ne sont guère probants.

b) *Souris.*

HAFFNER et KOMIYAMA (20) ont utilisé à cet effet la souris normale et thyroïdectomisée. Les préparations à essayer étaient administrées soit *per os*, soit par injections sous-cutanées. Les résultats obtenus sont absolument contradictoires. Le métabolisme basal est, en effet, soit diminué, soit augmenté, sans que les auteurs puissent trouver une relation entre l'importance de la dose, son mode d'administration et les modifications du métabolisme.

MORCH (35) administre les préparations thyroïdiennes *per os* pendant longtemps et il rapporte qu'il existe non seulement une augmentation du métabolisme consécutive à cette administration prolongée de glande thyroïde, mais encore qu'il existe une relation entre l'augmentation du métabolisme et la dose absorbée quotidiennement. Cette méthode est cependant abandonnée pour de nombreuses raisons, notamment la durée trop longue de l'expérimentation et l'impossibilité quasi absolue de mesurer de la sorte les substances « thyroxine like » qui n'agissent pleinement qu'à la condition d'être employées par voie injectable.

Plus proches de notre époque, MACLAGAN et SHEEHAN (42) ont décrit une méthode basée sur ce principe, méthode

dont les résultats semblent concorder avec ceux obtenus par Wokes (12) chez le cobaye.

c) *Cobaye.*

Cet auteur utilise le cobaye de préférence aux autres animaux en raison, dit-il, de sa grande sensibilité à la thyroxine et de la rapidité de sa réponse.

d) *Chien.*

Kunde (43) rapporte les résultats d'une expérimentation poussée sur le chien, mais l'auteur conclut que l'étude du métabolisme basal chez cet animal ne permet pas d'apprécier de façon quantitative l'effet de préparations thyroïdiennes.

Ainsi donc, il ressort de cet exposé que l'étude du métabolisme chez l'animal ne peut guère être employée pour mesurer l'activité thyroïdienne de certaines préparations. Tout au plus, peut-on reconnaître une certaine valeur à la méthode de Morch qui semble une des plus précises, bien qu'il soit souhaitable pour les dosages courants de posséder une technique plus simple et surtout plus rapide.

5. — Reprise et maintien de la croissance chez l'animal thyroïdectomisé

L'on sait depuis longtemps que le produit de sécrétion du corps thyroïde joue un rôle essentiel dans la croissance des animaux et de l'homme.

La thyroïdectomie arrête le développement de l'animal jeune et le conduit au nanisme définitif. Inversement, Smith, Greenwood et Foster (44), Salmon (45), Dvoskin (46) ont constaté que l'administration de poudre de thyroïde pendant 40 jours consécutifs à des rats ou à des oiseaux thyroïdectomisés permet la reprise et le maintien de la croissance.

Evans, Simpson et Pencharz (47), Reineke et Turner (48), puis Rowlands (49) ont montré que la thyroxine a le

même effet chez le jeune rat ou chez la chèvre thyroïdectomisés. Rowlands (50), quelques années plus tard (1945), montre que les protéines iodées ont une action identique. Il eut alors l'idée de se servir de la réponse de l'animal thyroïdectomisé pour déterminer l'activité biologique des protéines iodées et autres substances voisines. La méthode, valable dans son principe pour le titrage des préparations thyroïdiennes, présente cependant en pratique de grosses difficultés. Elle se révèle insuffisamment rigoureuse, au point que pour obtenir un résultat entaché d'un coefficient d'erreur de seulement plus ou moins 10 %, il faut disposer d'un lot de plus de 6.000 animaux. Autre critique grave : la durée de l'épreuve ; en effet, il faut pour la réaliser un délai minimum de trois mois.

6. — Restauration du poids de la surrénale

Smith, Greenwood et Foster (44), puis Rowlands (49), ont proposé de juger l'activité thyroïdienne sur la restauration du poids de la surrénale chez le rat thyroïdectomisé. Selon ces auteurs, en effet, thyroxine et extraits thyroïdiens sont indispensables au maintien d'une activité surrénale normale.

Cette méthode est passible d'objections sérieuses, les expérimentateurs n'étant pas d'accord sur les résultats. « Lucien et Parisot, Hodkins et Coulaud, Gley et Quinquaud notent une hypertrophie du cortex surrénal après la thyroïdectomie. Florentin constate une rapide involution corticale à la suite d'injections de thyroxine ou de l'administration d'extraits thyroïdiens. M. Kohlina, utilisant les techniques de greffes et de parabiose, confirme ces travaux. Par contre, Evans, Simpson et Pencharz notent chez le rat une atrophie nette du cortex surrénal après thyroïdectomie, atrophie intéressant surtout les zones fasciculée et réticulée. Uotila, chez le rat normal et chez le rat à tige pituitaire sectionnée soumis à la thyroxinisation expérimentale, décrit une importante hypertrophie du cortex surrénal » (Rivière) (51).

7. — Action sur le plumage

Les modifications du plumage des oiseaux ont été étudiées comme procédé de titrage des préparations thyroïdiennes. Ces modifications sont de différentes sortes : décoloration ou hyper-pigmentation, changements de structure, mue...

C'est sur ces principes qu'est basée l'épreuve décrite en 1931 par Juhn et Barnes (52). Leur animal d'expérience est un chapon de la race Brown Leghorn, aux plumes de couleur orangée. Ces auteurs observèrent chez celui-ci, sous l'influence de la thyroxine, un brunissement des plumes et même l'apparition de barbules marginales qui n'existent pas normalement chez les animaux de cette espèce. Ces modifications du plumage signifient donc que le produit administré est à base de thyroïde ou d'extraits thyroïdiens.

Cette réaction qui, aux dires des auteurs, serait même quantitative, ne connaît cependant pas d'applications cliniques.

C) ANTAGONISME THYROXINE - ANTITHYROIDIENS

Depuis vingt-cinq ans, les expérimentateurs savent produire un goitre artificiel chez l'animal. Le mérite de cette découverte revient à Chesney, Clawson et Webster (53) qui, en 1928, constatent l'apparition d'un goitre chez les lapins nourris de certains végétaux, le chou notamment. Depuis 1928, innombrables sont les travaux qui développent les recherches initiales de Chesney et ses collaborateurs, individualisant ainsi de nombreux corps dits goitrigènes : thiourée, thiouracile et leurs dérivés. Chaque année de nouveaux produits sont étudiés et certains passent même dans le domaine clinique.

Il n'est pas dans notre propos de traiter du mécanisme d'action des antithyroïdiens. Nous soulignerons seulement que l'hyperplasie thyroïdienne obtenue dans ces conditions

disparaît par l'administration de thyroxine, d'extrait thyroïdien ou de protéines iodées, à l'exclusion de tout autre produit. (*)

Il paraît donc logique d'utiliser ce fait d'expérience pour tester l'activité des préparations thyroïdiennes. De très nombreux auteurs l'ont fait et, sans entrer dans le détail de leurs expériences, nous allons examiner les différentes méthodes proposées. Elles sont proches les unes des autres. Nous les classerons selon l'animal-test : rat, lapin, souris, poussin.

1. Le Rat.

Dempsey et Astwood (54), chez le rat mâle de 80 à 120 grammes recevant du thiouracile *per os, ad libitum* (solution à 0,1 %) trouvent, l'expérience s'échelonnant sur quatorze jours, qu'il faut 5,2 γ de thyroxine pour maintenir à la normale le poids thyroïdien. Dans les mêmes conditions d'expérience, Reineke, Mixner et Turner (55) donnent le chiffre moyen de 4,8 γ de d. l. thyroxine, la d. l. thyroxine étant, à cet égard, moitié moins active que la l. thyroxine. Dvoskin (46), à peu près dans les mêmes conditions (treize jours d'expérience au lieu de quatorze), constate que 7,5 γ de thyroxine sont nécessaires pour prévenir l'apparition du goitre.

Le protocole de Cortell (56) est un peu différent : rats mâles de 120 grammes ; thiouracile à 0,1 % en solution dans l'eau de boisson ; durée de l'expérience : dix jours seulement. Frieden et Wingler (57) utilisent des animaux plus gros, de 150 à 200 grammes ; leurs expériences s'étalent sur quinze jours, les rats recevant le thiouracile au taux de 0,3 %. Les produits à tester sont injectés dans le péritoine. Il faut 6 à 7 γ de thyroxine par jour pour obtenir un poids thyroïdien voisin de la normale. Deltour, Mayer, Michel et Roche (58-59) introduisent 2 milligrammes de thiouracile dans le régime alimentaire de rats pesant 60 à 80 grammes, pendant dix jours, tout en injectant thyroxine ou thyréo-globuline. Il nous paraît indispensable de donner

(*) Certains corps antithyroxiniens ont une action antigoïtrigène mais à doses pharmacologiques et jamais physiologiques.

in extenso certains points de leur travail : « La thyréoglobuline est, par unité de poids de thyroxine, beaucoup plus active que cet acide aminé libre, puisque l'injection de 1 mgr. par jour de la première, soit 0,0021 mgr. de l. thyroxine, est équivalente à celle de 0,2 mgr. du dérivé d. l. pur, soit à 0,11 mgr. de l'isomère l. selon les déterminations de PITT-RIVERS et LERMAN... La thyroxine injectée au rat n'est que partiellement utilisée par les tissus, puisqu'une fraction importante est éliminée en deux heures par le tractus digestif ou fixée, puis désiodée par le foie (GROSS et LEBLOND). Il en est ainsi parce que la thyroxinémie dépassant alors de beaucoup son taux physiologique, les récepteurs de l'hormone s'en saturent rapidement. Par contre, l'hydrolyse de la thyréoglobuline conduit au passage progressif de l'hormone dans les humeurs qui la véhiculent aux cellules à des taux permettant son utilisation sans perte importante... La thyréoglobuline mériterait d'être substituée à la thyroxine comme produit de référence dans le dosage de l'activité des iodoprotéines, d'autant que, contrairement à la première, son efficacité anti-goitrigène est à peu près identique, qu'elle soit administrée par voie orale ou intrapéritonéale. »

GRIESBACH, KENNEDY et PURVES (60) enfin, estiment que le besoin en thyroxine du rat oscille entre 2 et 3 γ de d. l. thyroxine, 1 et 2 γ de l. thyroxine.

Toutes les techniques que nous venons de mentionner utilisent le thiouracile. Mais il n'y a là rien d'exclusif. Les MACKENSIE (61), sur des rats de 35 à 55 grammes (21 à 28 jours), obtiennent la prévention du goitre par la sulfaguanidine à l'aide d'un *gamma* de thyroxine pour 10 grammes de poids corporel. ASTWOOD, SULLIVAN, BISSEL et TYSLOWITZ (62) notent que « l'hyperplasie thyroïdienne est abolie par l'addition de 1 % de poudre de thyroïde au régime des animaux qui reçoivent de la sulfaguanidine ». ASTWOOD et BISSEL (63) ont procédé à des expériences analogues avec les sulfadiazines.

Enfin, GRIESBACH et PURVES (64), chez le rat de huit à dix semaines soumis à un régime végétarien et buvant une

eau additionnée de 0,25 % de thiourée, concluent d'expériences portant sur vingt et un jours, à 65° F., que 2,25 γ de thyroxine sont nécessaires pour ramener le poids thyroïdien à la normale.

2. Le Lapin.

Maqsood (65) écrit que « le taux de l. thyroxine demandé par injection sous-cutanée quotidienne pendant quinze jours, dans le but de prévenir l accroissement de poids de la thyroïde sous l'influence du thiouracile (0,1 % dans la ration) varie selon l'âge :

8,4 γ par jour chez le lapin de 4 semaines,
21,9 γ par jour chez le lapin de 48 semaines. »

3. La Souris.

Hurst et Turner (66) ont préconisé la mesure du poids thyroïdien chez la souris albinos porteuse d'un goitre obtenu avec 0,2 % de thiouracile. 10 γ de thyroxine pour 100 gr. de poids corporel et par jour permettent d'effacer tout signe d'hyperplasie thyroïdienne. Les auteurs constatent une grande variabilité des résultats selon l'âge, le sexe des animaux et la température du laboratoire.

4. Le Poussin.

Hughes (67) montre, en 1944, que 2 à 3 γ de thyroxine préviennent l'hyperplasie thyroïdienne chez le poussin mâle ou femelle recevant 0,1 % de thiouracile dans leur régime pendant quatorze jours.

Mixner, Reineke et Turner (68) mettent en œuvre une technique identique. Monroe et Turner (69) administrent, chez le même animal, la thyroxine *per os*, en même temps que le thiouracile, et concluent à la nette supériorité d'action (sur l'hyperplasie thyroïdienne) de la l. thyroxine par rapport à la d. l. thyroxine.

Telles sont les méthodes les plus couramment utilisées pour tester l'activité des préparations thyroïdiennes ou de

la thyroxine. Plus récemment, dans les mêmes conditions d'expériences, certains auteurs ont substitué à la pesée du corps thyroïde ou à la mesure de l'épithélium thyroïdien, le dosage de l'iode contenu dans la thyroïde, dosage chimique ou appréciation par l'iode radio-actif. Les deux dernières modalités compliquent le problème au point de les rendre difficilement utilisables en pratique courante.

Nous avons eu seulement en vue jusqu'ici les modifications de la thyroïde sous l'influence des antithyroïdiens de synthèse. On sait cependant, depuis longtemps, que « chez l'animal intact traité par les antithyroïdiens, la pituitaire présente des cellules basophiles de thyroïdectomie et une dégranulation des éosinophiles » (70). Ce virage de l'image histologique de la pituitaire disparaît sous l'influence de l'hormone thyroïdienne. GRIESBACH, KENNEDY et PURVES (71) ont étudié à fond ce phénomène et ont conclu que la numération des cellules basophiles de la pituitaire constituait un test d'activité thyroïdienne beaucoup plus sensible que les méthodes précédemment exposées dans ce travail. « Les différences d'image histologique de la pituitaire entre les doses de 2 et 2,25 γ sont habituellement si bien définies qu'elles peuvent être reconnues en jetant un coup d'œil au faible grossissement ».

Que retenir de ce court exposé? On ne peut avoir la prétention de nier l'accroissement pondéral de la thyroïde et l'invasion basophile de la pituitaire chez l'animal intact soumis aux antithyroïdiens de synthèse ; ce sont là des faits expérimentaux indiscutables. Par contre, on ne peut manquer d'être surpris par une certaine discordance entre les chiffres de thyroxine nécessaires à la prévention du goitre. C'est ce qu'expriment GRIESBACH et PURVES (64) en disant : « Nous ne sommes pas capables d'expliquer pourquoi les résultats obtenus par DEMPSEY et ASTWOOD diffèrent, non seulement des nôtres, mais encore de ceux basés sur la mesure de la croissance. » Ne pourrait-on pas invoquer tout de même l'hétérogénéité des techniques proposées, du matériel injecté?

Chapitre II

TESTS APPLIQUÉS AU MALADE LUI-MÊME

A) TESTS MÉTABOLIQUES

1. — Tests basés sur les modifications des échanges gazeux

a) *Le métabolisme basal.*

La mesure du métabolisme basal est entrée depuis longtemps dans la pratique médicale courante. Nous prendrons pour le définir les termes mêmes de Du Bois (72) : « Le métabolisme basal est la dépense calculée en grandes calories par mètre carré de surface et par heure chez un sujet à jeun, dans des conditions idéales de température extérieure et de repos physique et moral. »

L'on s'aperçut vite qu'il existait une relation entre la valeur obtenue par la détermination du métabolisme basal et l'activité thyroïdienne. Nombreux sont les auteurs qui considèrent encore à l'heure actuelle ce test comme un des moyens les plus sûrs de diagnostic des états d'hyperthyroïdie.

Notre but n'est point ici d'entrer dans les détails techniques concernant cette mesure, mais bien plutôt de faire ressortir la précarité de cette épreuve, entachée qu'elle est de bien des causes d'erreurs.

Les conditions essentielles sont, avons-nous vu, que l'individu soit à jeun, qu'il soit à un optimum thermique et qu'il soit dans des conditions idéales de repos physique et moral. La première de ces conditions, le jeûne, est aisée à réaliser. Les sujets acceptent facilement de se présenter au jour convenu sans avoir absorbé la moindre nourriture. Il est bon cependant de se rappeler que les repas de la veille peuvent avoir une certaine influence, modifiant parfois de façon considérable les échanges gazeux, ainsi que l'a montré KLEITMAN (73) (1926), qui obtint, par vingt-quatre heures, des variations de l'ordre de 430 grandes calories, selon que la veille il soumettait ou non son patient à un régime hyperprotidique. Il semble que ce soient surtout les protides qui produisent de telles variations ; l'expérience de DENEL (1928) le prouve, qui obtient un abaissement du métabolisme basal après absorption d'un régime riche mais sans protides pendant deux mois.

Quant aux conditions relatives à la température, elles sont encore moins observées. L'optimum thermique pour l'homme a été déterminé comme oscillant aux environs de 25-27 degrés centigrades, température à laquelle le sujet nu est en parfait équilibre thermique. Or, la mesure se fait généralement à une température plus courante, voisine de 18-20° ; le sujet n'est plus alors nu, mais légèrement vêtu, ce qui permet de comprendre qu'il puisse exister des variations importantes selon la façon dont le sujet est vêtu et aussi et surtout selon la façon dont se fait sa régulation thermique ; et l'on sait que cette dernière fonction est éminemment variable selon les individus.

En plus, il est intéressant de rapporter ici les expériences de KLOTZ relatives aux modifications du métabolisme basal sous l'influence du froid. Cet auteur a démontré qu'un abaissement de la température à + 5° C. provoquait chez tout le monde une augmentation du métabolisme basal, mais le pourcentage de cette augmentation n'est pas le même selon que le sujet est normal (+ 33 %), hyperthyroïdien (+ 50 %) ou hypothyroïdien (+ 25 %).

Le repos physique peut s'obtenir facilement, mais il est loin d'en être de même pour le repos psychique et moral. Il n'est pas tenu compte le plus souvent de cette dernière condition et cependant elle joue un rôle essentiel dans les échanges gazeux. Il ne faut pas perdre de vue que cette condition est d'autant plus importante que la mesure du métabolisme basal s'applique en général à des gens suspects d'hyperthyroïdie, c'est-à-dire à des sujets déséquilibrés, hyperexcitables. Nombreux sont les auteurs qui se sont attachés à montrer l'importance du facteur psychique dans la réalisation de ce test. LAROCHE (74), dès 1921, notamment, insiste sur l'importance de ce facteur psychique comme élément d'erreur. Plus récemment, ERFMANN (75), en 1947, publie le résultat de ses études sur ce sujet et il confirme pleinement l'opinion de LAROCHE. Le psychisme peut être dans une certaine mesure responsable des modifications du rythme respiratoire. Or, l'on sait que si le métabolisme basal est diminué, abaissé par une respiration insuffisante, il est par contre nettement augmenté par l'hyperpnée. Et l'on comprend aisément que la simple application du masque puisse provoquer une émotion et partant un trouble respiratoire ; même chez le sujet sain de contrôle, il est malaisé d'obtenir qu'il conserve un rythme respiratoire normal et constant. Certains auteurs (76) pensent que pour éviter les émotions, il serait bon que l'opérateur, en général un médecin pressé, soit remplacé par une infirmière qualifiée, pleine de prévenances et disposant du temps nécessaire pour rassurer le patient et lui laisser le temps de s'accommoder.

Le métabolisme basal étant rapporté au mètre carré de surface corporelle, cet élément intervient encore dans le coefficient d'erreurs de l'examen. Si l'on peut admettre que les tables donnant la surface d'un individu déterminé en raison de sa taille et de son poids, sont, *grosso modo*, exactes pour des sujets moyens, il n'en est pas de même dès que l'on s'écarte de cette moyenne. Deux exemples sont typiques : celui de l'enfant et celui de l'obèse ou du sujet œdématié.

Compte tenu des différentes causes d'erreurs que nous venons de relater brièvement, l'épreuve du métabolisme basal peut-elle être considérée comme un moyen de tester l'activité thyroïdienne, l'augmentation de ce métabolisme peut-elle même être considérée comme un reflet, un signe spécifique de l'hyperthyroïdie?

On a trop facilement tendance, avons-nous déjà dit, à considérer « l'évolution du métabolisme basal comme un procédé fidèle de mesure de l'activité thyroïdienne » (SERGENT, 1947, p. 929). Or, s'il est exact de reconnaître à la thyroïde une active participation dans l'équilibre des échanges gazeux, il est par contre inexact de considérer que seule elle intervient dans ce domaine. Qu'il nous suffise de rappeler les principales causes de variation du métabolisme basal en dehors du dysfonctionnement thyroïdien, pour montrer rapidement l'absence de spécificité de ce test. On peut les classer sous trois grandes têtes de chapitres : les variations physiologiques, celles dues aux endocrinopathies, et celles survenant en dehors des états endocriniens.

Dans la première catégorie, rappelons que le métabolisme basal augmente sous l'influence de la nutrition lorsqu'existe une suralimentation en protides. L'influence du sexe se fait également sentir : normalement, à partir de 12-15 ans, le métabolisme basal de l'homme est supérieur à celui de la femme, sauf au cours de la grossesse, et plus précisément après le cinquième mois, où l'on note une augmentation de l'ordre de + 15 à + 18 %. Enfin, les modifications de la respiration, comme nous l'avons déjà vu, sont susceptibles de produire une augmentation du métabolisme basal : les dyspnées de quelque origine qu'elles soient et quelquefois même seulement le simple accroissement de l'amplitude des mouvements respiratoires. Par opposition, nous notons un abaissement dans les états de dénutrition et même chez les végétariens apparemment florides.

La menstruation produit le même effet, mais il est plus vraisemblable que cette diminution soit due aux différents

troubles neuro-végétatifs inhérents à cet état qu'à la menstruation elle-même.

Au cours des endocrinopathies, le métabolisme basal est augmenté de façon notable, principalement dans l'acromégalie, dans le diabète insipide et dans les états pancréatiques avec diabète grave. Par contre, il est diminué dans le syndrome adiposo-génital, les infantilismes et nanismes, la cachexie hypophysaire de SIMMONDS. Il subit là un abaissement parfois spectaculaire de l'ordre de — 50 %. Notons, par analogie, que l'on observe parfois semblable abaissement dans l'anorexie mentale pure. Parmi les endocrinopathies, nous rangerons encore la néphrose lipoïdique dans laquelle l'abaissement du métabolisme basal que l'on observe peut s'expliquer lui aussi de deux façons : soit par l'œdème qui caractérise ces malades, soit par manifestations d'hypothyroïdie très relativement démontrée par l'épreuve thérapeutique d'EPSTEIN.

Passons maintenant rapidement en revue les causes de variations du métabolisme basal qui n'entrent pas dans les deux catégories précédentes. Nous trouvons en effet celui-ci abaissé dans divers troubles par carence, dans les états cachectiques, dans les états œdémateux qui, faussant le calcul de la surface corporelle par excès, donnent un abaissement apparent du métabolisme basal, dans l'anorexie mentale, les démences précoces, et dans certaines tumeurs cérébrales.

Son augmentation est au contraire manifeste dans les états fébriles dans lesquels DU BOIS a calculé qu'elle était d'environ + 13 % par degré centigrade, sauf dans la tuberculose où l'élévation est beaucoup moins importante. Outre les états fébriles aigus, on la retrouve encore dans les hémopathies, notamment érythrémie et surtout leucémies et anémies pernicieuses, dans les affections cardiaques à la période de décompensation, dans certains cas d'hypertension essentielle ou rénale (BOOTHBY et SANDIFORD) (77), et enfin dans certains syndromes post-encéphalitiques et dans certaines encéphalites à localisation diencéphalique,

ce qui montre bien l'importance du diencéphale dans les variations des échanges.

Ajoutons, pour terminer, qu'il existe de nombreux cas où un dysfonctionnement thyroïdien s'accompagne d'un métabolisme basal normal ou subnormal. Ce fait est surtout fréquent dans les hyperthyroïdies : « Les hyperthyroïdies sans hypermétabolisme, écrit BLOCH-MICHEL (78), concernent surtout des formes discrètes, mais aussi des toxicoses sévères... Une thyréotoxicose peut évoluer sans que le métabolisme basal s'élève au-dessus de la normale. En pareil cas, le diagnostic ne doit être affirmé qu'avec la plus extrême prudence ; il exige d'être appuyé par d'autres procédés. »

Ces quelques considérations amènent à penser que le métabolisme basal n'a pas la valeur absolue qu'on a bien voulu lui donner au début et à laquelle certains restent encore résolument attachés. En dehors de son absence de spécificité, répétons que les chiffres obtenus au cours de la mesure du métabolisme basal sont soumis à de nombreuses causes de variations étudiées plus haut ; nous nous associerons à MM. LAROCHE et RICHET (79) qui insistent sur l'absence de repos psychique et sur la mesure unique. Il faudrait pouvoir faire faire au malade un certain nombre de « répétitions » afin qu'il soit bien adapté et il serait bon en tout cas de ne jamais admettre comme ayant une valeur absolue un seul examen pratiqué sur le même malade.

Pour terminer cette revue du métabolisme basal, citons l'article de MEANS (80) paru en 1949, sous le titre : « Confession d'un endocrinologiste », et dans lequel il regrette « d'avoir attribué au métabolisme basal standard une qualité trop utopique ».

b) *Le métabolisme de l'effort.*

Les critiques que nous venons de soulever à propos du métabolisme basal révèlent l'insuffisance de ce test. Convaincus de cette déficience, certains auteurs, notamment A. et L. DURUPT, se sont penchés sur ce problème et ont mis au point un procédé complémentaire de l'exploration métabolique : le test du métabolisme de l'effort (81).

Ce test se résume à une double détermination du métabolisme basal, la première dans les conditions normales, la seconde aussitôt ou quelques minutes après avoir fait effectuer au patient des mouvements rythmiques des bras pendant trois minutes.

Dans ces conditions, chez le sujet normal, la seconde mesure doit être supérieure à la première. Pour apporter plus de précision à ce test, les résultats en sont appréciés par un chiffre ; celui-ci représente la différence du pourcentage des deux métabolismes de base. Il est affecté du signe + ou —, selon que l'épreuve est positive ou négative, c'est-à-dire selon que la valeur du second métabolisme basal est supérieure ou inférieure à celle du premier. Chez le sujet normal, ce chiffre oscille entre 0 et + 5.

Ainsi, pour les auteurs, la valeur absolue du métabolisme basal ne doit pas être retenue. Seul a de l importance le chiffre trouvé par cette méthode et le sens de sa variation.

Si le malade en présence duquel on se trouve présente les signes cliniques de maladie de Basedow et que la détermination du métabolisme basal révèle, chose fréquente, un métabolisme basal à — 15 % par exemple, à qui le médecin doit-il accorder le plus de confiance? A la clinique ou au laboratoire? La recherche du test de l'effort peut permettre de résoudre le problème. Si nous reprenons l'exemple ci-dessus (métabolisme basal = — 15 %) et si l'on effectue une seconde mesure après effort qui donne un chiffre de — 3 %, le résultat de l'épreuve est de + 12 %, et l'on peut conclure à l'hyperthyroïdie. D'autre part, le test de l'effort évite l'erreur de diagnostic dans les cas également fréquents où les sujets ont un métabolisme élevé en dehors des hyperthyréoses : si, à une première mesure à + 35 %, par exemple, correspond une seconde détermination à + 42 %, le test est positif, certes, mais faiblement positif et encore dans les limites du normal.

Tous les auteurs n'admettent pas sans réserves ces conclusions ; l'on peut effectivement faire un certain nombre de critiques sur ce test. Derot (82) refuse d'admettre une valeur

diagnostique à ces modifications qu'il trouve par trop inconstantes.

D'autre part, sur la technique même de l'épreuve, on peut se demander jusqu'à quel point un même exercice musculaire représente un effort identique chez tous les sujets en expérience. « Il faudrait faire faire, écrit ERLANDE (83), un même travail, à la même puissance, et proportionner ce travail à la condition physique, au degré d'entraînement, au type morphologique. Ceci est impossible à réaliser pratiquement.. »

Un autre écueil de la méthode réside dans le fait que les modifications de la fréquence respiratoire au cours de l'épreuve d'effort peuvent retentir de diverses façons sur l'épreuve (83).

En outre, les auteurs s'accordent en général sur le fait que c'est avec un appareil à circuit ouvert et non à circuit fermé que devrait s'effectuer la mesure du métabolisme d'effort ; mais ceci supprimerait un des grands intérêts de l'épreuve : sa simplicité technique.

c) *Test à la thyroxine.*

Le test à la thyroxine préconisé par DEROT (84) a été mis au point par DOMART et DURUPT (85) pour, écrivent-ils, « serrer de plus près le diagnostic ».

En effet, nous venons de voir dans l'étude du test métabolique de l'effort que celui-ci permettrait de ranger plus facilement les malades en hyper et en hypothyroïdiens. Mais dans beaucoup de cas, « l'hypothyroïdie n'est pas le signe dominant ou n'est que secondaire à d'autres troubles endocriniens » (85).

Ce test est basé sur un principe anciennement connu, à savoir la diminution du métabolisme basal chez les sujets normaux et basedowiens sous l'influence de la thyroxine. La technique de cette épreuve se résume à ceci : une première détermination du métabolisme basal dans les conditions classiques est suivie d'une injection intra-veineuse de

1 mgr. de thyroxine ; quelques minutes après cette manœuvre (en moyenne de 5 à 10 minutes plus tard), une deuxième mesure du métabolisme basal est effectuée.

D'après ce que nous venons d'en dire, l'on conçoit que les modifications apportées au métabolisme par l'épreuve à la thyroxine doivent être de sens opposé à celles apportées par l'épreuve de l'effort. En effet, chez l'homme normal, l'effort augmente le métabolisme basal, tandis que la thyroxine le diminue.

Il est intéressant de noter que les hypothyroïdiens qui réagissent au test métabolique de l'effort par une diminution de leur métabolisme basal — ce qui paraît paradoxal — répondent également de façon paradoxale au test à la thyroxine par une augmentation de leur métabolisme basal.

Malheureusement, pour ce test comme pour les précédents, d'autres causes que le dysfonctionnement thyroïdien peuvent intervenir pour modifier les résultats de cette épreuve à laquelle on ne peut donc reconnaître de spécificité.

De plus, on note chez des sujets normaux des résultats analogues à ceux obtenus avec cette épreuve. Ce fait « ne permet pas encore d'accorder à celle-ci une valeur certaine » (78). D'autre part, il existe un certain nombre de cas où les réponses aux deux tests sont de même sens, donc contradictoires.

d) *Epreuve de l'apnée volontaire : test de Bartlett.*

Le test de BARTLETT est fort simple. Il consiste à mesurer le temps pendant lequel le sujet en expérience peut s'abstenir de respirer. Ce temps d'apnée volontaire est situé aux environs de 50 secondes pour un homme normal. L'épreuve est basée sur un principe physiologique unanimement admis : du fait de l'accélération de tous les processus vitaux, l'organisme de l'hyperthyroïdien consomme une quantité d'oxygène beaucoup plus importante que l'organisme normal et le rythme de la respiration en est accéléré d'autant. On conçoit également que dans le cas d'hypothyroïdie, la

mesure du temps d'apnée volontaire révèle un chiffre supérieur au chiffre normal.

Mais c'est là un test grossier qui ne peut rendre beaucoup de services. Aussi est-il complètement abandonné de nos jours.

e) *Recherche de l'action dynamique spécifique des aliments.*

La recherche de l'action dynamique spécifique (A.D.S.) des aliments constitue une épreuve complémentaire utile de la mesure du métabolisme basal. Elle consiste en la détermination de l'augmentation de chaleur consécutive à l'ingestion d'aliments. Cette valeur est d'ailleurs essentiellement variable selon l'aliment. En effet, tandis que l'ingestion de protides se traduit chez le sujet normal par une augmentation de 30 % par rapport au métabolisme basal, les lipides n'augmentent ce taux que de 10 % et les glucides de 5 % seulement.

Certains ont voulu voir dans les modifications de l'A.D.S. un test de dysfonctionnement thyroïdien. Ceci est basé sur certaines considérations expérimentales, à savoir la constatation d'une augmentation de l'A.D.S. dans les hyperthyroïdies, surtout manifeste dans les grandes hyperthyroïdies et, à l'opposé, sa diminution au cours des états myxœdémateux, et surtout dans le myxœdème grave.

Malheureusement, ce test n'est pas suffisamment spécifique pour que l'on puisse baser un diagnostic sur ses résultats. Tout d'abord, les techniques d'épreuves sont variées, et l'on peut admettre une certaine différence entre leurs résultats. De plus, nous venons de dire que ces modifications étaient surtout manifestes au cours de grandes hyperthyroïdies, et au cours des myxœdèmes graves. Point n'est besoin, dans ce cas-là, d'épreuves complémentaires, le diagnostic est évident.

Enfin, le rôle des différentes glandes endocrines n'est pas encore suffisamment précisé dans ces processus, et il semble hasardeux de vouloir voir dans cette épreuve un

reflet du fonctionnement thyroïdien. D'aucuns ne considèrent-ils pas cette même épreuve comme un test biologique *hypophysaire* au cours de certains syndromes cliniques?

2. — Tests basés sur les modifications des échanges nutritifs

On a cru, après l'étude des échanges gazeux, pouvoir tirer d'utiles renseignements de l'examen de chaque métabolisme séparément. Différents auteurs se sont donc attachés à étudier de près les modifications de ces métabolismes au cours des dysthyroïdies.

a) *Métabolisme glucidique.*

C'est à Althausen (86) que nous devons la première étude approfondie des « troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans l'hyperthyroïdisme ».

Il montre dans ce travail qu'il existe chez les hyperthyroïdiens une nette accélération du processus intestinal d'absorption du galactose. En 1941, Rivoire (87), se basant sur ces travaux, propose le test de la galactosémie provoquée, selon une technique actuellement bien connue. Chez le sujet normal, une heure après l'ingestion de galactose, le taux de celui-ci dans le plasma est voisin de 15 cgr. par litre. Chez le sujet hyperthyroïdien, on note une augmentation très importante de ce taux de galactose plasmatique atteignant 50 cgr., 1 gr. et même davantage. Selon l'auteur, ce test serait spécifique et l'augmentation du taux de galactose serait même proportionnelle à la sévérité du processus hyperthyroïdien dans la mesure où une insuffisance hépatique, même mineure et inconnue, ne vient pas fausser les résultats de cette épreuve.

Nous ne ferons que citer ici les « tests » de l'hyperglycémie et de la tolérance aux hydrates de carbone dont on ne peut faire en réalité des « tests » de dysthyroïdie, de nombreux facteurs autres que le facteur thyroïdien intervenant dans ces processus et pouvant modifier de façon parfois considérable les résultats de ces épreuves.

b) *Métabolisme protidique.*

L'étude du métabolisme azoté se résume dans le cadre des affections thyroïdiennes à deux procédés : l'étude de l'élimination azotée urinaire et le dosage du glutathion oxydé. La mesure du taux de créatine urinaire ou sanguine, le dosage de l'amino-acidurie, sont actuellement abandonnés.

L'épreuve du glutathion oxydé du sang a été proposée en 1937 par RIVOIRE et BERMOND (88). Ces auteurs écrivent à ce sujet que « la disparition du glutathion oxydé du sang, ou tout au moins une forte diminution du quotient glutathionémique, s'observe dans la quasi-totalité des cas d'hyperthyroïdie, et pratiquement jamais en dehors de cette maladie ».

Ce test semble effectivement sensible, mais nous relevons contre lui un inconvénient majeur : le taux du glutathion oxydé tombe assez bas pour n'être plus dosable, aussi bien dans les affections sévères que dans les formes frustes d'hyperthyroïdisme. Il serait préférable que la réponse obtenue fut en même temps quantitative. Or, elle est strictement qualitative.

c) *Métabolisme lipidique.*

Le métabolisme des lipides s'étudie en pathologie thyroïdienne à travers les modifications du cholestérol sanguin. On a, en effet, montré que la cholestérolémie subissait certaines variations en relation avec le fonctionnement thyroïdien du sujet. Expérimentalement, le taux de cholestérol sanguin monte chez les animaux thyroïdectomisés, tandis qu'il diminue, au contraire, sous l'influence de la thyroxine.

En clinique humaine, on a constaté l'élévation de la cholestérolémie dans les cas de myxœdème et son abaissement dans les cas d'hyperthyroïdie (EPSTEIN et LANDE (89) - Guy LAROCHE (90).

Ce dernier auteur, dès 1929, montre que ces modifications sont par trop inconstantes et modérées pour qu'on leur

accorde une valeur diagnostique. Certains auteurs ont même exprimé leur scepticisme à l'égard de ces modifications. Il faut cependant admettre qu'elles existent, surtout dans les cas sévères. Différents auteurs ont noté qu'il n'existait pas de relation précise entre l'importance de l'élévation du métabolisme basal d'une part, et l'abaissement de la cholestérolémie, d'autre part (91).

Devant ces contradictions, nous pouvons raisonnablement conclure avec BLOCH-MICHEL (78) que « l'étude du cholestérol sanguin a perdu beaucoup de sa valeur dans l'exploration fonctionnelle du corps thyroïde... La détermination du cholestérol n'apporte aucun argument valable au diagnostic de l'insuffisance thyroïdienne, puisque celle-ci peut exister en l'absence d'hypercholestérolémie et qu'elle est loin d'être la seule cause d'augmentation du cholestérol ».

Cette dernière phrase peut s'appliquer à l'étude de tous les métabolismes, car leur régulation est trop complexe pour que nous puissions tirer de leurs modifications des indications précises au cours des affections thyroïdiennes.

B) TESTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

1. — TESTS PHARMACODYNAMIQUES

« On connaît depuis longtemps le phénomène désigné sous le nom de « sensibilisation » à l'adrénaline par la thyroxine », écrit THIBAULT (92) en 1947. C'est sur ce principe du renforcement de l'action de l'adrénaline par la thyroxine qu'est basé le test de GOETSCH. A l'heure actuelle, le test n'est plus admis, car l'on considère qu'il est davantage la manifestation d'une hypersensibilité à l'adrénaline que celle d'un hyperthyroïdisme.

Le signe de l'hypophyse de CLAUDE, BAUDOUIN et PORAK amène à une conclusion identique : on fait absorber au sujet un repas comprenant 150 gr. de glucose, après quoi il reçoit en injection 1 cc. de posthypophyse. On observerait alors chez le malade une pâleur de la face, une chute tensionnelle

précoce, surtout manifeste à la maxima, en même temps qu'un ralentissement du pouls ; plus tardivement s'observerait une glycosurie ; en fait, cette épreuve est le reflet d'une sensibilisation du vague plus que d'un état d'hyperthyroïdie.

2. — Tests divers

Le test de Bram est basé sur le principe d'une tolérance particulière des hyperthyroïdiens à la quinine. Si cette tolérance s'est avérée exacte dans certains cas, quelques auteurs, notamment Sainton et Schullmann, l'ont trouvée en défaut dans 8 cas sur 10. Il ne saurait donc être question de faire de cette épreuve un procédé de diagnostic sûr.

La réaction de Kotmann consiste à observer les variations de couleur du sérum du patient, additionné d'iodure de potassium et de nitrate d'argent sous l'influence de la lumière. Le temps que met la coloration brune à apparaître permettrait de poser un diagnostic différentiel des états de dysfonctionnement thyroïdien ; elle serait en effet retardée chez les hyper et accélérée chez les hypo par rapport à un sérum normal étalon. Cette réaction est trop inconstante pour être utilisée de façon utile.

Hazard a montré, en 1948, que le sérum sanguin possède la propriété d'hydrolyser la novocaïne ; la mesure du taux d'hydrolyse, après un quart d'heure, permettrait de distinguer les différents états de dysthyroïdie, cette hydrolyse étant importante dans la maladie de Basedow et, au contraire, assez faible dans le goitre simple et dans le myxœdème.

La vitesse circulatoire est augmentée dans l'hyperthyroïdie et diminuée dans l'hypothyroïdie.

Le temps de réduction de l'hémoglobine n'est guère intéressant que pour le diagnostic du myxœdème. En effet, le temps que met l'oxyhémoglobine à se transformer en hémoglobine réduite est, chez ces derniers, de l'ordre de 5 minutes. Chez l'individu normal, il oscille autour de 20-40 secondes. Chez l'hyperthyroïdien, dont, en principe,

les besoins en oxygène sont plus marqués, ce même temps est de l'ordre de 1/2 à 2 minutes.

Deux autres épreuves méritent une investigation supplémentaire. La première est basée sur un principe anciennement découvert par VIGOUROUX. Cet auteur remarqua, en effet, dès 1878, que la résistance électrique du corps humain était très diminuée chez l'hyperthyroïdien par rapport à celle de l'individu normal. Plus récemment, s'inspirant de ce principe, Mme BRAZIER a proposé le test électrique de l'angle d'indépendance qui dépend non seulement de la résistance, mais encore de la capacité électrique. Selon Mme BRAZIER et SAINTON, les valeurs trouvées par cette mesure de la perméabilité des tissus au courant électrique seraient uniquement sous l'influence de l'état thyroïdien. Cette perméabilité serait augmentée dans l'hyperthyroïdie, diminuée dans l'hypothyroïdie.

Enfin, l'interférométrie ne semble pas donner de résultats intéressants (*).

3. — EXPLORATION DU MÉTABOLISME IODÉ

Comme dans les chapitres précédents, nous n'aurons ici en vue que les notions susceptibles d'apporter une aide au diagnostic des syndromes présumés hyperthyroïdiens. Nous laisserons de côté également les notions classiques ou modernes sur le métabolisme général de l'iode.

Un grand nombre d'épreuves, plus ou moins basées sur la connaissance de la physiologie de l'iode dans l'organisme, ont été proposées pour faire le diagnostic des états hyperthyroïdiens.

L'épreuve de la tolérance à l'iode (ELMER - 93 ; PERKIN, LAHEY et CATTEL - 94), sensibilisée par WATSON (95), est trop complexe pour que nous nous y arrêtions. Pour la

---

(*) Les notions que nous venons de rappeler sommairement sont étroitement inspirées de l'ouvrage de Sainton et Simonnet (*Endocrinologie*, 1952), auquel nous renvoyons pour plus de détails.

même raison, le test de l'iodurie provoquée (G. LAROCHE et GRIGAUT - 96) ne paraît pas devoir être retenu.

Nous nous en tiendrons ici à l'étude de l'iode radioactif et à celle de l'iodémie.

***

Il paraît *a priori* présomptueux d'entrer dans une discussion critique des résultats apportés par les auteurs (innombrables ou presque) qui ont cherché dans l'étude du métabolisme de l'iode radioactif chez les thyroïdiens, un test de valeur leur permettant d'assurer leur diagnostic sans arrière pensée. Il est pourtant instructif de procéder à l'examen de l'évolution des idées en ce domaine. On a d'abord pensé que la mesure de la fixation thyroïdienne de l'iode radio-actif constituait un bon moyen d'objectiver une hyperthyroïdie. G. DREYFUS n'écrivait-il pas qu'il y a « une proportionnalité étroite entre l'activité fonctionnelle d'un tissu thyroïdien et la quantité d'iode qu'il fixe » (97). On vit ainsi prôner la mesure de la fixation thyroïdienne 6 heures après l'absorption de l'I.R.A., puis 12 heures, 24 heures après. Cette technique est encore couramment utilisée en bien des endroits. On considère comme hyperthyroïdien tout sujet dont la thyroïde fixe de 40 à 90 % de l'I.R.A. ingéré. JAFFÉ et OTTOMAN (98) écrivaient qu'un taux de fixation supérieur à 35 % est dans la série toxique, et que « plus la fixation est forte, plus la thyréotoxicose est accentuée ».

On ne tarda pas cependant à compliquer le problème. De toute évidence, en effet, on ne peut se baser sur une seule mesure pour avoir un diagnostic d'hyperthyroïdie, et nous entrons là dans un domaine où l'accord est loin d'être réalisé. Revenant sur les données précédentes, G. DREYFUS, en 1950, écrit (97) qu'un « basedowien peut fixer moins d'iode dans sa thyroïde qu'un sujet normal, mais la critique essentielle que l'on doit faire à cette méthode (mesure unique de la radioactivité thyroïdienne), c'est que le taux maximal n'est pas atteint à la même heure dans les diffé-

rentes catégories. Ce taux maximal sera chez le sujet normal atteint entre la 24e heure et la 48e heure, chez le basedowien entre la 4e et la 8e heure. » Aussi a-t-on proposé de mesurer la fixation iodée du corps thyroïde pendant deux à trois jours, et d'établir ainsi des courbes dont l'allure serait pathognomonique de l'hyperthyroïdie.

En voici les caractères : taux de fixation très élevé (55 à 95 % de la dose ingérée), maximum de fixation précocement atteint (8e à 12e heure), existence d'un angle de fuite (*) (sur lequel nous reviendrons). Les « parabasedow » se caractériseraient par une ascension moins rapide, un maximum moins élevé et l'absence d'angle de fuite. Telles sont les données établies par G. DREYFUS. Notons déjà qu'elles sont en désaccord avec celles obtenues par BERGER (99), qui ne semble pas avoir obtenu cet « angle de fuite » que nous venons de signaler. Cet auteur émet un certain nombre de critiques à l'adresse de la courbe de fixation iodée par le corps thyroïde.

La courbe de fixation de l'iode par le corps thyroïde, écrit-il, « est le reflet de la fonction de piégeage de l'iode ionique par le corps thyroïde. Nous disons le reflet seulement, car elle ne renseigne que d'une manière indirecte sur cette fonction. Il est facile de montrer que si l'on suppose que le corps thyroïde fixe un pourcentage constant de l'iode sanguin par unité de temps (donc fixation réelle linéaire), la courbe de fixation du radioiode par le corps thyroïde est exponentielle, ceci à cause du fait que le corps thyroïde ne distingue pas entre radioiode et iode stable ». Et, ajoute encore BERGER : « Une autre caractéristique de cette courbe est que, contrairement aux apparences, elle ne renseigne pas vraiment sur la fixation absolue du radioiode par le corps thyroïde, mais elle traduit seulement la part relative prise par le corps thyroïde dans la soustraction du radioiode du sang vis-à-vis des autres tissus : reins et tissus accessoires ».

(.) « L'angle de fuite » se définit par le degré de l'angle formé par les parties ascendante et descendante de la courbe de fixation thyro dienne de l'I.R.A.

Enfin : « L'analyse de la courbe de fixation du radioiode... est très vraisemblablement en défaut dans les cas pathologiques. Par exemple, chez un sujet hyperthyroïdien, la courbe ne peut être représentée par une exponentielle que dans les 6 à 8 premières heures. Ultérieurement, elle a une allure différente, ce qui correspond à un phénomène nouveau qu'il s'agit d'élucider ».

Rien ne permet d'éclairer mieux cette proposition que quelques considérations sur l' « angle de fuite ». Quelle valeur lui accorder? Est-il, comme le voudrait G. DREYFUS, spécifique de l'hyperthyroïdie (100)? Cette question trouve une réponse dans l'étude de certaines données expérimentales. PONSE (101) écrit dans son récent rapport (1951) sur l'histophysiologie thyroïdienne :

« Les thiodérivés empêchent la concentration des iodures et le stockage d'iode libre nécessaire à la iodinisation de la thyroxine. Ils en provoquent la décharge rapide dans le sang et l'urine. De plus, ils peuvent interférer dans la réaction de couplage de la diiodotyrosine en thyroxine. Les sulfamides laissent pénétrer l'iode, mais en se combinant à celui-ci, arrêtent, par action compétitive, l'iodinisation de l'hormone ».

Ces faits expérimentaux rendent compte de résultats apparemment paradoxaux publiés par certains auteurs. Ainsi GERAUT (102) et ses collaborateurs, ont observé chez trois malades atteints de goitres par absorption de Thiomédan une fixation iodée massive (6 à 12 heures pour atteindre le maximum) et une décroissance rapide de la courbe, faits interprétés encore actuellement par beaucoup comme pathognomoniques de l'hyperthyroïdie.

BERGER et GUINET (103) ont, dans les mêmes conditions, fait des constatations analogues et en donnent l'interprétation en ces termes : « L'iode minéral s'accumule dans le corps thyroïde et dans le sérum, d'où l'épuise peu à peu le filtre rénal. Ainsi s'explique le contraste entre la courbe de fixation thyroïdienne et l'élimination urinaire, l'iode

étant capté mais non utilisé par la glande et retombant très vite dans la circulation ».

Nous dirons donc, au terme de ce rapide examen critique des données fournies par les courbes de fixation thyroïdienne de l'I.R.A., qu'il paraît difficile d'accorder à celles-ci une valeur absolue, même en étalant les mesures sur deux à trois jours. Avant nous, d'autres auteurs ont abouti à la même conclusion, et proposé en particulier deux modalités techniques pour préciser l'interprétation de la seule courbe de fixation thyroïdienne. Ce sont essentiellement :

1. La mesure de la radioactivité urinaire : BERGER (99) recommande l'étude de l'élimination urinaire de l'I.R.A. comme « l'exploration la plus facile à réaliser et la plus précise ». Nous renvoyons aux travaux de STUART-MASON et OLIVER (104), ARNOTT (105), SKANSE (106), WERNER (107), BERGER (99, 108)... pour les détails. Deux critiques sont généralement faites à ce procédé : on arrive d'une part difficilement à obtenir des malades un recueil total des urines des 24 heures, ce qui est pourtant indispensable, et d'autre part, « entre les chiffres supérieurs à 40 % (qui permettent de rejeter le diagnostic d'hyperthyroïdie) et les chiffres inférieurs à 25 % (qui permettent de l'affirmer), s'étend une zone d'incertitude qui englobe précisément la majorité des cas cliniquement douteux » (G. DREYFUS, 109). D'autres critiques peuvent être adressées, mais elles nous semblent d'une portée moins générale et, de ce fait, nous ne les examinerons pas.

2. La mesure de la somme du pourcentage de fixation thyroïdienne et du pourcentage urinaire au moment où l'élimination urinaire est pratiquement terminée, qui, normalement, oscille entre 96 et 102 % de la dose administrée. Cette notion établie tout récemment par G. DREYFUS et ses collaborateurs (110) (1952), serait d'une grande utilité car « dans l'hyperthyroïdie, à aucun moment, la somme des pourcentages thyroïdien et urinaire n'égale la dose administrée ». Elle permettrait d'élucider les cas douteux. Il est difficile *a priori* de se faire une idée de la

valeur de ce coefficient. Nous avons essayé pour notre part de l'établir chez des sujets jeunes atteints de goitre et étudiés par GUINET et BERGER (111) de façon extrêmement complète.

Quatre de ces malades avaient un goitre, cliniquement euthyroïdien et histologiquement du type parenchymateux hyperplasique. La somme des pourcentages de radioactivité thyroïdienne et urinaire ne dépassait pas 70 %. Douze autres sujets, euthyroïdiens également, mais porteurs de goitres anciens, dont deux du type colloïde, avaient également un coefficient atteignant 75 %. Ces résultats nous semblent *a priori* diminuer singulièrement la valeur du test proposé par G. DREYFUS et ses collaborateurs.

En conclusion, les considérations que nous venons de faire nous semblent suffisantes pour attacher une valeur très relative aux courbes de fixation thyroïdienne de l'I.R.A., si prolongées soient-elles dans le temps, non dans l'éventualité d'une maladie de Basedow cliniquement indiscutable, mais précisément dans celle des « hyperthyroïdies discutables » si fréquentes à l'heure actuelle.

A notre avis, une courbe de fixation thyroïdienne de l'I.R.A. devrait être complétée ·

— Soit par un dosage de l'iode protidique du sang. Notre propos n'est pas de rapporter ici les travaux américains sur ce chapitre. Rappelons seulement que l'iode protidique représente l'hormone thyroïdienne circulante, thyroxine ou substance de propriétés semblables à celles de la thyroxine (thyroxine-like). Sa mesure n'a de valeur que si certaines conditions de prélèvement du sang et de techniques chimiques sont respectées, ce qui n'est pas toujours le cas. Le chiffre normal oscille aux environs de 6 à 10 γ pour 100 cc. de sérum. Tout chiffre supérieur à 15 γ permet, dans le cadre des données cliniques, le diagnostic d'hyperthyroïdie. Il reste d'ailleurs à remarquer avec TUBIANA (121) que « la mesure de l'iodémie est difficile, mais de plus s'expose à un inconvénient théorique ; c'est que, lorsqu'on mesure la quantité d'hormone thyroïdienne

circulant dans le sang, on mesure là encore la différence entre la quantité d'hormone thyroïdienne qui a été sécrétée par la thyroïde et la quantité d'hormone thyroïdienne qui a été utilisée par les tissus ». Il est enfin presque superflu de signaler la grande difficulté technique de ce dosage, ce qui en restreint encore la portée pratique.

— Soit par la mesure de l'activité relative spécifique, coefficient imaginé par SALTER (112) et ses collaborateurs. Ce coefficient revient à « mesurer après administration de radioiode la vitesse avec laquelle l'hormone circulante devient marquée par I^{131} ». Il nécessite des mesures d'iodémie protidique répétées plusieurs fois par jour, pendant une dizaine de jours, chaque dosage chimique étant accompagné de la mesure de la radioactivité de cette fraction. L'activité spécifique relative se définit alors comme le rapport entre l'iode hormonal marqué et l'iode hormonal total.

Ce test paraît « utile dans les cas d'hyperplasie glandulaire où le test de fixation de I^{131} donne des résultats peu en rapport avec les constatations cliniques, et dans le cas où le taux d'iode hormonal est d'interprétation délicate en raison d'une administration thérapeutique d'iode ».

Cette technique accumule un luxe de précautions que l'on ne rencontre pas dans les autres tests habituellement proposés; elle semble en accord avec les données les plus solides de la physiologie thyroïdienne. Malheureusement, elle nécessite un outillage important et un personnel hautement qualifié. Elle est encore loin d'entrer dans la pratique courante.

Les quelques considérations que nous venons de rappeler justifient, nous semble-t-il, une grande circonspection dans l'interprétation des tests proposés aux cliniciens pour apprécier les dysthyroïdies humaines. Elles appellent des recherches complémentaires nombreuses.

Chapitre III

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons souligné dans la première partie de ce travail l'intérêt des techniques de dosage de l'activité thyroïdienne basées sur la connaissance de l'antagonisme thyroxine-antithyroïdiens. Nous nous sommes demandé si elles pourraient s'appliquer en clinique humaine, notamment dans le diagnostic, si souvent délicat, des états d'hyperthyroïdie.

Notre travail, qui s'échelonne sur deux ans et qui porte sur 300 animaux, fait état de la première partie de nos recherches, celle qui consiste à prouver que le sang des hyperthyroïdiens est capable de modifier nettement l'hyperplasie thyroïdienne du rat de 3 semaines soumis au propylthiouracile.

A priori, cette hypothèse s'avérait un peu hasardeuse, étant donné le chiffre d'hormone thyroïdienne circulante par centimètre cube de sérum sanguin obtenu par dosage chimique de l'iode protidique plasmatique. Elle trouvait cependant un appui dans une série de travaux récents (Reineke et Turner, 55 ; Benard et Rambert, 113 ; Roth, 114 ; Somers, 32)..., qui insistent sur la discordance entre les chiffres d'hormone thyroïdienne fournis par les méthodes chimiques et les tests biologiques.

Nous rapporterons donc le protocole de nos expériences, puis nous essaierons d'en donner une interprétation.

A) PROTOCOLE

Après bien des tâtonnements, nous nous sommes arrêtés à la technique suivante : nous employons le rat blanc impubère de 21 jours pesant 35 à 40 grammes (2 animaux par test) et nourris à l'aide d'une alimentation standard parfaitement équilibrée (*). L'eau de boisson donnée *ad libitum* est préparée en diluant 10 cc. de solution-mère (propylthiouracile (**) : 4 grammes ; alcool à 95° : 350 cc. ; eau distillée : 150 cc.) dans un litre d'eau. La température de la pièce est maintenue en permanence entre 23 et 24° C.

Les animaux reçoivent les produits à tester par voie sous-cutanée une fois par jour, à l'aide d'une fine aiguille enfoncée sur toute sa longueur (5 cm.). Il faut veiller à ce que le liquide injecté ne sourde pas par le point de piqûre.

La durée du test s'étend sur 10 jours ; chaque fois, 1 ou 2 témoins reçoivent seulement le propylthiouracile. Le 11e jour, asphyxie des animaux au gaz d'éclairage et prélèvement de la trachée à laquelle adhèrent les deux thyroïdes. Fixation au Bouin, coloration à l'hématéine-éosine.

Nous avons basé l'appréciation de l'activité thyroïdienne sur les modifications de la hauteur cellulaire des vésicules thyroïdiennes et nous n'avons jamais pesé les corps thyroïdes.

Nous avons étudié l'image histologique de la thyroïde de plusieurs séries d'animaux :

— animaux normaux ;

— animaux recevant seulement le propylthiouracile pendant 15 jours, 10 jours, 5 jours, etc... ;

(*) Alimentation fournie par la C.I.A.D.A.

(**) Nous ne saurions assez remercier la Société des Antibiotiques de France de l'extrême obligeance avec laquelle elle nous a approvisionné en propylthiouracile.

— animaux recevant du propylthiouracile et de la thyroxine en même temps, en variant la durée de l'expérience (10 jours, 8 jours, 5 jours, 3 jours) et les doses de thyroxine quotidienne (10 γ, 5 γ, 2 γ, 1 γ et 1/2 γ) ;

— animaux recevant du propylthiouracile et des protéines iodées en variant également la durée de l'expérience et les doses administrées.

Au terme de ces investigations, nous avons retenu le test de 10 jours et abouti aux conclusions suivantes ; nous avons constaté :

1. Des images d'hyperplasie thyroïdienne indiscutable chez les animaux recevant le propylthiouracile seul ;

2. Une mise au repos évidente (régularisation des vésicules, colorabilité de la colloïde réapparue, hauteur cellulaire minime...) des thyroïdes d'animaux recevant la thyroxine à raison de 1/2 γ de thyroxine en même temps que le thiouracile ;

3. La même image en remplaçant la thyroxine par le sérum sanguin de basedowiens à raison de 1 cc. par jour pendant 10 jours, chez 6 de nos malades sur les 12 étudiés ;

4. Aucune modification de l'hyperplasie thyroïdienne avec le sérum de sujets dits « parabasedowiens ».

B) INTERPRÉTATION

Nous diviserons ce chapitre en deux parties. Nous discuterons d'abord les constatations faites chez nos animaux témoins, c'est-à-dire soumis au propylthiouracile et à la thyroxine ou aux protéines iodées à doses dégressives. Puis nous essaierons de donner quelque éclaircissement sur les réactions pratiquées sur le sérum humain suspect de contenir un taux supranormal d'hormone thyroïdienne.

1. — Les tests témoins

Il nous semble avoir obtenu une image histologique de repos thyroïdien chez nos rats soumis à la thyroxine. Ce repos est flagrant avec 1 γ de thyroxine et 1/2 γ du même produit. Par contre, nos essais faits avec les protéines iodées nous ont donné des images très différentes d'un animal à l'autre, malgré la rigoureuse similitude de nos protocoles. Nous différons là de Deltour (58, 59) et nous pensons que l'activité des protéines iodées injectables est beaucoup moins constante que celle de la thyroxine introduite de la même manière. Aussi aurions-nous tendance à contester la valeur des protéines iodées comme référence de dosage et lui préférons-nous la thyroxine.

Deuxième remarque : malgré les discordances que nous avons signalées plus haut, la moyenne des doses de thyroxine nécessaire pour ramener le poids thyroïdien du rat thiouracilé à la normale tourne autour de 3 à 4 γ par jour.

La quasi totalité des expérimentateurs s'est d'ailleurs attachée là à la mesure du poids thyroïdien. Nous avons pris pour base la structure histologique des vésicules. Nous pouvons avancer dans ces conditions que des doses infimes de thyroxine, 1/2 γ par exemple, permettent d'obtenir, sinon un repos thyroïdien absolu, tout au moins une modification de la structure de la glande hyperplasiée telle que le doute n'est pas permis.

2. — Les dosages proprement dits

Nous n'insisterons pas sur la négativité des tests faits chez 10 sujets suspects de maladie de Graves-Basedow et dont la symptomatologie résumait parfaitement ce qui est connu depuis longtemps comme le « parabasedowisme ».

Sur 12 malades présentant tous les signes cliniques de la maladie de Basedow, nous avons obtenu 6 réponses positives et 6 négatives. Ce fait nous a paru surprenant au premier abord, mais une étude clinique plus poussée de nos malades

nous a permis de dégager une notion qui nous paraît fondamentale · les 6 basedowiennes dont le sang ne put atténuer l'hyperplasie thyroïdienne de nos animaux étaient toutes dans une phase avancée de leur maladie. L'une d'elles mourut de crise dite « thyrotoxique » le lendemain de l'intervention ; une autre reprit son équilibre, y compris son poids normal, à l'aide d'une thérapeutique mixte (paraoxypropiophénone et thyroxine) ; les 4 dernières purent être opérées sans difficulté grâce à une reconstitution de leur charge iodée.

Les 6 malades qui donnèrent une réponse positive constituent un lot très homogène, le sang ayant été prélevé au plus tard dans les trois mois qui suivirent le début de l'affection. Toutes ces malades, sauf une, ont bénéficié grandement du traitement médical.

Nos constatations sont à rapprocher, nous semble-t-il, des résultats du dosage de l'iodémie protidique chez les basedowiens. Nous avons, dans la première partie de cette thèse, rappelé les chiffres trouvés chez les basedowiens. Citons maintenant quelques lignes d'un article récent consacré à ce sujet : « Si l'iodémie est élevée chez les hyperthyroïdiens souffrant depuis neuf mois ou moins, les malades non traités dont l'origine de l'affection remonte à un an ou plus, peuvent avoir une iodémie normale ou même basse. Ces observations sont en accord avec les résultats des études cliniques et histologiques, qui ont montré que la quantité d'iode contenue dans les thyroïdes enlevées à des patients non traités atteints de thyréotoxicose depuis plus d'un an, était diminuée. On pourrait supposer que la déplétion de l'iode de la glande de goitreux de cette sorte conduisait à une rémission spontanée. Cela est arrivé quelquefois, mais on observe cependant aussi des cas sévères de Basedow installés depuis longtemps dans lesquels l'iode est indosable dans le sang, en quantité négligeable dans l'urine et fortement déficient dans la thyroïde. La pathogénie de la thyréotoxicose chez des hyperthyroïdiens qui ont épuisé leur provision d'iode, n'est pas encore élucidée » (DOURCY DE LANDTSHEER, 115).

Perkin (116), dans un travail antérieur, exprime le même fait, alors que Curtis et Fertman (117), Curtis et Swenson (118), Riggs, Man et Winkler (119) trouvent que l'iodémie s'élève au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. La valeur des résultats de Curtis et de ses collaborateurs nous semble discutable. Si on soumet à l'analyse leurs cas cliniques, il paraît difficile de les admettre comme des basedow ; l'un de leurs malades n'évoluait-il pas depuis trente ans? L'exophtalmie n'est-elle pas considérée par eux comme un signe contingent (118)?

Retenons donc des travaux de Perkin, de Dourcy de Landtsheer, que l'iodémie des basedowiens présente des fluctuations au cours de l'évolution de la maladie et qu'au bout d'un an environ, elle a une nette tendance à s'abaisser, sinon à devenir normale. C'est, en tout cas, cette interprétation que nous aurions tendance à invoquer ici, le contexte clinique de nos malades nous paraissant particulièrement démonstratif.

3. — Etude critique

Reste à apprécier la valeur du test que nous proposons. Nous croyons avoir souligné précédemment le manque de test spécifique pour apprécier le fonctionnement thyroïdien. Les tests de cet ordre à retenir, iode radioactif, iodémie protidique, nécessitent un appareillage coûteux et complexe dont tout le monde ne peut avoir la prétention de se servir. L'iode radio-actif renseigne fort bien, avons-nous dit, sur l'avidité thyroïdienne pour l'iode, mais mal sur les capacités sécrétoires de la glande. L'iodémie est un dosage « trop long, trop coûteux et trop sujet à l'erreur » (Lahey, 120).

Le test que nous avons étudié a-t-il quelque avantage ou inconvénient par rapport à ceux que nous venons de mentionner?

Inconvénients.

Il demande une quinzaine de jours environ (13 exactement) et nécessite tout de même, sinon un appareillage

complexe, du moins un élevage d'animaux auquel il faut accorder de grands soins.

Soulignons enfin que, présentement, nous ne pouvons pas présenter plus de 22 dosages, ce qui doit rendre prudent dans l'interprétation de cette technique.

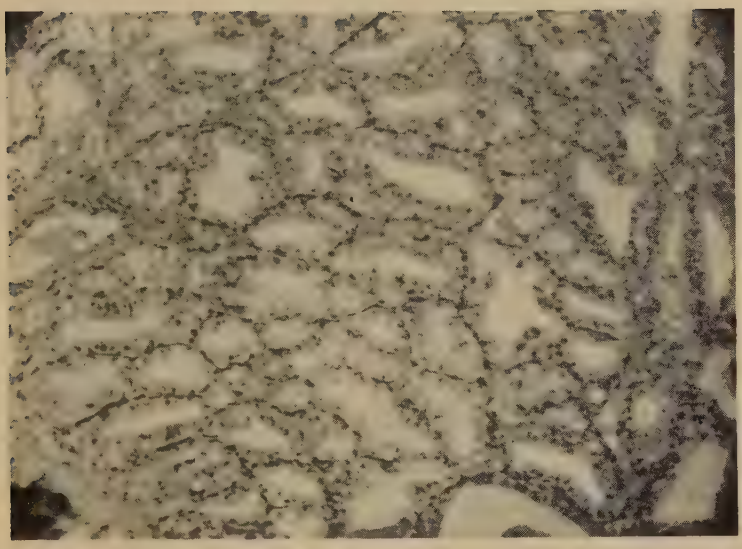
Avantages.

a) Cette méthode utilisant des animaux dont la sécrétion thyroïdienne est bloquée réalise par conséquent la condition indispensable à tout dosage biologique, c'est-à-dire la suppression de la glande dont on cherche l'activité fonctionnelle exogène. C'est le même principe qui conduit, par exemple, à utiliser les animaux hypophysectomisés pour le dosage des hormones pituitaires ;

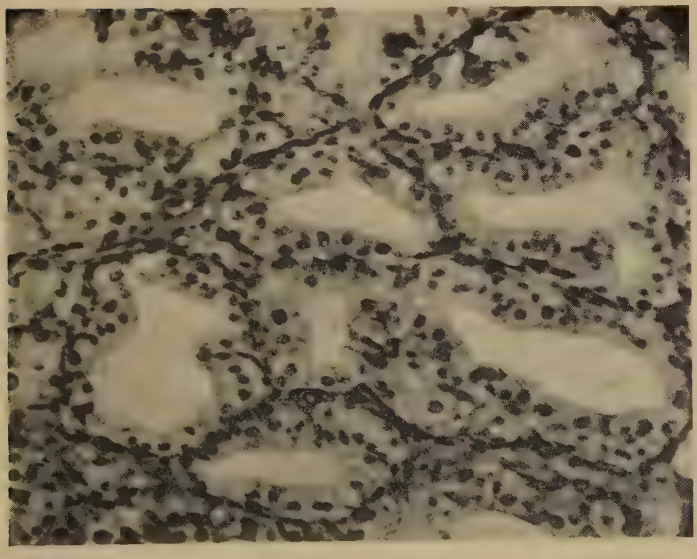
b) Aucun autre produit, à l'exception de l'hormone thyroïdienne, n'est capable de réduire l'hyperplasie thyroïdienne causée par le propylthiouracile. L'iode, l'I K., la diiodotyrosine ne jouissent pas de cette propriété. Cela garantit par conséquent la spécificité de la méthode ;

c) Ces notions admises, nous pensons que le test proposé dans ce travail peut aider au diagnostic des états hyperthyroïdiens en appréciant la charge sanguine en hormone thyroïdienne. Il permet d'éliminer les fausses hyperthyroïdies et de guider avec plus d'éclectisme l'élaboration des indications thérapeutiques de la maladie de Graves-Basedow ;

d) Il reste néanmoins que notre expérience porte sur un nombre de cas insuffisants pour que nous puissions prendre une attitude définitive. Nous pensons poursuivre nos recherches dans le même sens et nous espérons que plusieurs examens critiques de notre méthode permettront à d'autres chercheurs d'apprécier la valeur du test que nous soumettons à leur jugement.

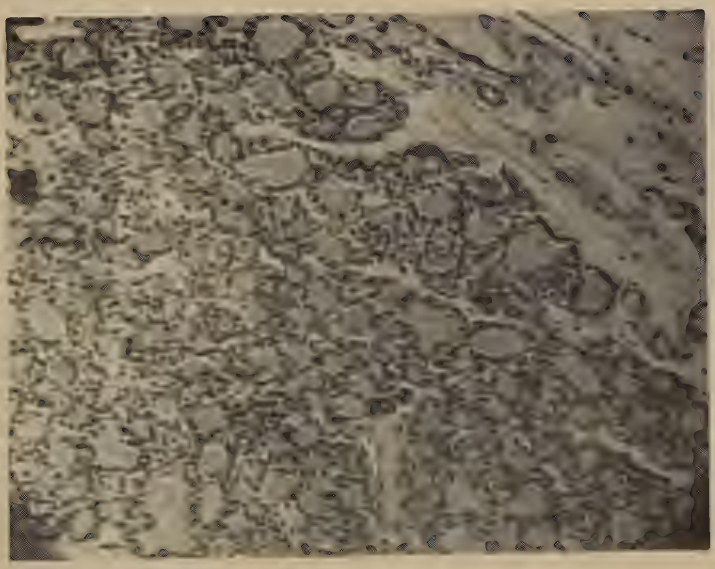


1 — Témoin : Propylthiouracile seul (faible grossissement)



2. — Témoin : Propylthiouracile seul (fort grossissement)

3. — Propylthiouracile + 1 γ de thyroxine



4. — Propylthiouracile + 1/2 γ de thyroxine

5. — Résultat positif (faible grossissement)

6. — Résultat positif (fort grossissement)

CONCLUSIONS

Nous rapportons dans ce travail le résultat de recherches poursuivies depuis deux ans au Laboratoire de Pathologie générale et expérimentale.

Nous proposons un nouveau test d'appréciation de l'hormone thyroïdienne-circulante chez les sujets hyperthyroïdiens. Ce test est basé sur la notion d'antagonisme entre les antithyroïdiens de synthèse et l'hormone thyroïdienne, celle-ci inhibant ou diminuant, selon les doses, l'hyperplasie de la glande thyroïde de rats blancs de 21 jours recevant du propylthiouracile.

Les animaux (rats blancs impubères de 21 jours, pesant de 35 à 40 grammes) reçoivent une alimentation standard équilibrée. Le propylthiouracile est donné dans l'eau de boisson. Les produits à tester (thyroxine, protéines iodées, sérum sanguin de basedowiens) sont injectés quotidiennement par voie sous-cutanée pendant 10 jours. Sacrifice le 11e jour et prélèvement des thyroïdes, fixation au Bouin et coloration à l'hématéine-éosine.

L'appréciation de l'activité thyroïdienne du produit à tester est basée sur les modifications de la hauteur cellulaire des vésicules thyroïdiennes.

Nous avons ainsi abouti aux conclusions suivantes ; nous avons constaté :

1° Des images d'hyperplasie thyroïdienne indiscutable chez les animaux recevant le propylthiouracile seul ;

2° Une mise au repos évidente des thyroïdes d'animaux recevant la thyroxine à raison de 1/2 γ en même temps que le propylthiouracile ;

3° Des images histologiques d'aspects très variables en remplaçant la thyroxine par les protéines iodées « naturelles » ,

4° Le sérum sanguin de basedowiens injecté à raison de 1 cc. par jour pendant 10 jours (chez six de nos malades sur les douze étudiées) amène une importante modification de l'hyperplasie thyroïdienne due au thiouracile, dans le sens d'une régression des signes d'hyperactivité ;

Les six malades(qui nous ont donné une réponse positive étaient toutes au début de l'évolution de leur affection. Inversement, les six dont le sang ne put atténuer l'hyperplasie thyroïdienne étaient toutes des basedowiennes anciennes. Les constatations sont à rapprocher, semble-t-il, des résultats du dosage de l'iodémie protidique chez les basedowiens, le taux en redevenant normal ou même bas chez les malades évoluant depuis un an ou plus ;

5° Aucune modification de l'hyperplasie thyroïdienne avec le sérum de sujets dits « parabasedowiens ».

En terminant, nous esquissons une discussion sur la valeur pratique de notre méthode, dont la mise au point constitue le terme d'une première série d'investigations.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire, ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur : R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
R. SARIC

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 10 juillet 1953.

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

1. Rosenberg (I.-N.). — *J. Clin. Investigation*, 1951, **30**, 1.
2. Laidlaw (J.-C.). — *Nature*, 1949, **164**, 927.
3. Gudernatsch (J.-F.). — *Arch. Entwickl. mech.*, 1912-1913, **35**, 457 ; *Amer. J. Anat.*, 1912, **15**, 431.
4. Nerking. — *Die Schilddrüse und ihre Einwirkung auf die Entwicklung des Embryol.*, 1905 (cité par Parhon et Goldstein, in *Traité de Physiologie*).
5. Graham (A.). — *J. Exp. Med.*, 1916, **24**, 345.
6. Rogoff (J.-M.) et Marine (D.). — *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.*, 1917, **9**, 57.
7. Abderhalden (E.) et Schiffmann (O.). — *Pflug. Arch.*, 1922, **195**, 167.
8. Zavadowski (B.-M.) et Zavadowski (E.-V.). — *Endocrinology*, 1926, **10**, 550.
9. Gaddum (J.-H.). — *J. Physiol.*, 1930, **68**, 383.
10. Champy (Ch.) et Radu (L.). — *C.R. Ass. Anatom.*, 1931 (vingt-sixième réunion), p. 115.
11. Pende (N.). — *Les tests de dysfonctions thyroïdiennes en clinique. Les régulations hormonales*, Milan, 1937.
12. Wokes (F.). — *A Comparison of Different Methods of Estimating the Biological Activity of the Thyroid Hormone* (Ph. D. Thesis University of London, 1938).
13. Deanesley (R.) et Parkes (A.-S.). — *J. Endocrinol.*, 1945, **4**, 324.
14. Welti (H.) et Roth (P.). — *Ann. d'Endocr.*, 1946, **7**, 11.
15. Jensen (C.-O.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, 315
    ibid. 1921, **84**, 423.
16. Schufeldt (R.-W.). — *Mexican Axolotl and its Susceptibility to transformation*, 1885 (cité par Swingle, in *Science*).

17. KOLLMANN (M.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, 1009.
18. HUNT (R.). — *J. Biol. Chem.*, 1905, **1**, 33.
19. HUNT (R.) et SEIDELL (A.). — *Studies on thyroid*, Washington 1909
20. HAFFNER (F.) et KOMIYAMA (T.). — *Arch. Exp. Path. Pharmak.*, 1925, **107**, 69.
21. GADDUM (J.-H.) et HETHERINGTON (M.). — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1931, **4**, 183.
22. WOKES (F.). — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1935, **8**, 54.
23. LALAND (P.) et STOA (K.-F.). — *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1949, **5**, 1.
24. DURAN (M.). — *Biochem. Z.*, 1920, **106**, 254.
25. RYDIN (H.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 1685.
26. CAMPBELL (J.-A.). — *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1938, **28**, 231.
27. LEBLOND (C.-P.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 1944, **55**, 114.
28. SMITH (A.-U.), EMMENS (C.-W.) et PARKES (A.-S.). — *J. Endocrinol.*, 1947, **5**, 186.
29. HUTCHEON (D.-E.). — *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1948, **94**, 308.
30. BURN (J.-H.), FINNEY (D.-J.) et GOODWIN (L.-G.). — *Oxford Medical Publications*, 1950, p. 231.
31. BASIL (B.), SOMERS (G.-F.) et WOOLLETT (E.-A.). — *Brit. J. Pharm. Chem.*, 1950, **5**, 315.
32. SOMERS (G.-F.). — *The Analyst*, 1950, **75**, 537.
33. CAMERON (A.-T.) et CARMICHAEL (J.). — *J. Biol. Chem.*, 1920, **45**, 69.
34. KREITMAIR (H.). — *Z. f. d. ges. exp. Med.*, 1928, **61**, 202.
35. MORCH (J.-R.). — *J. Physiol.*, 1929, **67**, 221.
36. ROTTER (G.) et MECZ (M.). — *Arch. Exp. Path. Pharmak.*, 1932, **166**, 649.
37. KOGER (M.), HURST (V.) et TURNER (C.-W.). — *Endocrinology*, 1942, **31**, 237.
38. HILDEBRANDT (F.). — *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1923, **96**, 292.
39. ARNOLDI. — *Z. f. d. ges. exp. Med.*, 1926, **52**, 249.
40. ABDERHALDEN (E.) et WERTHEIMER (E.).
Pflüg. Arch., 1926, **213**, 328.
ibid. 1927, **216**, 697.

41. Haffner (F.). — *Klin. woch.*, 1927, **6**, 1932.
42. Maclagan (N.-F.) et Sheehan (M.). — *Proc. Ist Internat. Congr. Biochem.*, 1949, 413.
43. Kunde (M.). — *Amer. J. Physiol.*, 1927, **82**, 125.
44. Smith (P.-E.), Greenwood (C.-F.) et Foster (G.-L.). — *Am. J. Path.*, 1927, **3**, 669.
45. Salmon (T.-N.). — *Endocrinology*, 1938, **23**, 446.
46. Dvoskin (S.). — *Endocrinology*, 1947, **40**, 334.
47. Evans (H.-M.), Simpson (M.-E.) et Pencharz (R.-I.). — *Endocrinology*, 1939, **25**, 175.
48. Reineke (E.-P.) et Turner (C.-W.). — *Endocrinology*, 1941, **29**, 667.
49. Rowlands (I.-W.). — *J. Endocrinol.*, 1942, **3**, 203.
50. Rowlands (I.-W.). — *J. Endocrinol.*, 1945, **4**, 305.
51. Rivière (J.). — *J. Méd. Bordeaux*, 1951, **128**, 84.
52. Juhn (M.) et Barnes (B.-O.). — *Amer. J. Physiol.*, 1931, **98**, 463.
53. Chesney (A.), Clawson (T.-A.) et Webster (B.). — *John Hopkins Hosp. Bull.*, 1928, **43**, 78.
54. Dempsey (E.-W.) et Astwood (E.-B.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 509.
55. Reineke (E.-P.), Mixner (J.-P.) et Turner (C.-W.). *Endocrinology*, 1945, **36**, 64.
ibid. 1945, **36**, 200.
56. Cortell (R.-E.). — *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 955.
57. Frieden (E.) et Wingler (R.-S.). — *J. Biol. Chem.*, 1948, **176**, 155.
58. Deltour (G.-H.), Mayer (S.), Michel (R.) et Roche (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 1337.
59. Deltour (G.-H.), Mayer (S.), Michel (R.) et Roche (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 192.
60. Griesbach (W.-E.), Kennedy (T.-H.) et Purves (H.-D.). — *Nature*, 1947, **160**, 192.
61. Mackensie (C.-G.) et Mackensie (J.-B.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 185.
61. Astwood (E.-B.), Sullivan (S.), Bissell (A.) et Tyslowitz (R.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 210.

63. Astwood (E.-B.) et Bissell (A.). — *Endocrinology*, 1944, **34**, 282.
64. Griesbach (W.-E.) et Purves (H.-D.). — *Brit. J. Exp. Path.*, 1945, **26**, 18.
65. Maqsood (M.). — *Nature*, 1950, **166**, 735.
66. Hurst (V.) et Turner (C.-W.). — *Amer. J. Physiol.*, 1947, **150**, 688.
67. Hughes (A.-M.). — *Endocrinology*, 1944, **34**, 69.
68. Mixner (J.-P.), Reineke (E.-P.) et Turner (C.-W.). — *Endocrinology*, 1944, **34**, 168.
69. Monroe (R.-A.) et Turner (C.-W.). — *Amer. J. Physiol.*, 1949, **156**, 381.
70. Griesbach (W.-E.) et Purves (H.-D.). — *Brit. J. Exp. Path.*, 1943, **24**, 174.
71. Griesbach (W.-E.), Kennedy (T.-H.) et Purves (H.-D.). — *Endocrinology*, 1949, **44**, 445.
72. Dubois (E.-F.), cité par Shock (N.-W.). — *Am. J. Dis. Child.*, 1942, **64**, 19.
73. Kleitman (N.). — *Amer. J. Physiol.*, 1926, **57**, 233.
74. Laroche (G.). — *Examens de laboratoire du médecin praticien*, Paris, 1921, Masson édit.
75. Erfmann (R.-K.-L.). — *Ann. d'Endocr.*, 1947, **8**, 477.
76. Labbé (M.) et Stévénin (H.). — *Le M. B.*, Masson édit., 1929.
77. Boothby (W.-M.) et Sandiford (I.). — *J. Biol. Chem.*, 1922, **54**, 783.
78. Bloch-Michel (H.). — *Ann. d'Endocr.*, 1953, **14**, 128.
79. Laroche (G.) et Richet (Ch.). — *Presse Médic.*, 1950, **58**, 1253.
80. Means (J.-H.). — *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 974.
81. Durupt (A.) et Durupt (L.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1948, **24**, 297.
82. Derot (M.), Goury-Laffont (M.), Nebout (R.), Dousset (A.) et Tisseuil (A.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, **65**, 462.
83. Erlande (G.), Garrigues (J.-C.-L.) et Berthet (J.). — *Ann. d'Endocr.*, 1951, **12**, 690.

84. Derot (M.), Goury-Laffont (M.) et Dousset (A.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 198.
85. Domart (A.), Durupt (A.) et Vidal. — *Sem. Hôp.* 1951, **27**, 3226.
86. Althausen (L.-T.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 1940, **115**, 101.
87. Rivoire (R.). — *Presse Méd.*, 1941, **49**, 875
88. Rivoire (R.) et Bermond (A.). — *Presse Méd.*, 1937, **45**, 1341.
89. Epstein (A.-A.) et Lande (H.-J.). — *Arch. Int. Méd.*, 1922, **30**, 563.
90. Laroche (Guy). — *Presse Méd.*, 1929, **37**, 268.
91. Brôchner-Mörtensen (K.) et Moller (E.). — *Acta Med. Scandinav.*, 1940, **103**, 259.
92. Thibault (O.). — *Arch. Sc. Physiol.*, 1947, **1**, 459.
93. Elmer (A.-W.). — *Endocrinology*, 1934, **18**, 487.
94. Perkin (H.-J.), Lahey (F.-H.) et Cattell (R.-B.). — *New Engl. J. Med.*, 1936, **214**, 45.
95. Watson (E.M.). — *Endocrinology*, 1938, **22**, 528.
96. Laroche (G.) et Grigaut (A.). — *Soc. Franç. Biol. Clin.*, séance du 21 janv. 1943.
97. Gilbert-Dreyfus et Ambrosino (G.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 1788.
98. Jaffé (A.-L.) et Ottoman (R.-E.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 1950, **143**, 516.
99. Berger (M.). — *Presse Médicale*, 1951, **59**, 147.
100. Gilbert-Dreyfus, Zara (M.), Ambrosino (G.) et Ayache (M.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 1793.
101. Ponse (K.). — *Ann. d'Endocr.*, 1951, **12**, 266.
102. Géraut (J.), Bimes (C.), Bru (A.), Lavitry (S.) et Serres (A.). — *Ann. d'Endocr.*, 1951, **12**, 599.
103. Berger (M.) et Guinet (P.). — *Ann. d'Endocr.*, 1951, **12**, 549.
104. Stuart-Mason (A.) et Oliver (R.). — *Lancet*, 1949, **2**, 456.
105. Arnott (D.-G.), Emery (E.-W.), Fraser (R.) et Hobson (Q.-J.-G.). — *Lancet*, 1949, **2**, 459.

106. Skanse (B.-N.). — *Acta Med. Scand.*, 1948, **131**, 251
ibid. 1949, suppl. **235**, 175.
107. Werner (S.-C.), Quimby (E.-H.) et Schmidt (C.). — *Radiology*, 1948, **51**, 564.
108. Berger (M.). — *Gaz. Méd. France*, 1949, **56**, 725.
109. Gilbert-Dreyfus. — *Sem. Hôp.*, 1952, **28**, 1604.
110. Gilbert-Dreyfus, Ambrosino (G.) et Mme Triantaphyllidis. — *Sem. Hôp.*, 1952, **28**, 3905.
111. Guinet (P.) et Berger (M.). — *Ann. d'Endocr.*, 1952, **13**, 790.
112. Salter (W.-T.), de Visscher (M.) et Mc Adams (G.-B.). — *Ann. d'Endocr.*, 1951, **12**, 573.
113. Bénard (H.) et Rambert (P.). — *Paris Médical*, 1949, **39**, 23.
114. Roth (P.). — *Ann. d'Endocr.*, 1950, **11**, 114.
115. Dourcy de Landtsheer (L.). — *Rev. Méd. Liège*, 1951, **6**, 398.
116. Perkin (H.-J.) et Lahey (F.-H.). — *Arch. Int. Med.*, 1940, **65**, 882.
117. Curtis (G.-M.) et Fertman (M.-B.). — *Arch. Surg.*, 1945, **50**, 207.
118. Curtis (G.-M.) et Swenson (R.-E.). — *Ann. Surg.*, 1948, **128**, 443.
119. Riggs (D.-S.), Man (E.-B.) et Winkler (A.-W.). — *J. Clin. Investigation*, 1945, **25**, 722.
120. Lahey (F.-H.). — Discussion d'un rapport de Curtis (G.-M.) et Swenson (R.-E.). in *Ann. Surg.*, 1948, **128**, p. 455.
121. Tubiana (M.). — *Sem. Hôp.*, 1953, **29**, 1398.

Imprimerie René SAMIE, 21-23, rue Teulère — Bordeaux. — Dépôt légal n° 15438 — 3e Trimestre 1953